

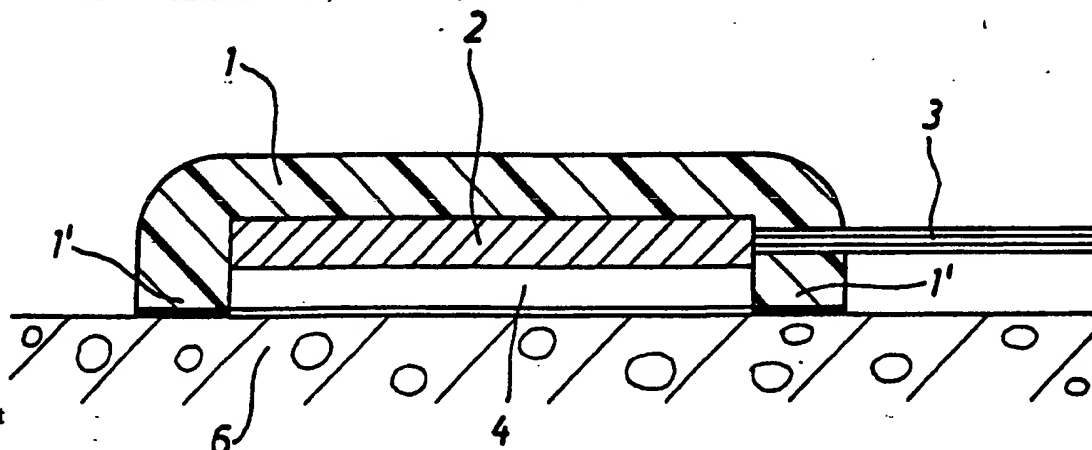


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation⁴ : A61M 37/00, 1/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 85/ 02124</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Mai 1985 (23.05.85)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH84/00178</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 7. November 1984 (07.11.84)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: 6074/83-8</p> <p>(32) Prioritätsdatum: 10. November 1983 (10.11.83)</p> <p>(33) Prioritätsland: CH</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IN-NOVADATA AG [CH/CH]; Weidstrasse 14, CH-6300 Zug (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : HAMMACHER, Konrad [DE/DE]; Brunsstrasse 31, D-7400 Tübingen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: E. BLUM & CO; Vorderberg 11, CH-8044 Zürich (CH).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), SU, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Mit geänderten Ansprüchen.</i></p> <p>Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche: 20. Juni 1985 (20.06.85)</p>

(54) Title: **PROCESS AND UNIT FOR THE CONTROLLED TRANSDERMAL OUTPUT OF ACTIVE ELEMENTS, PARTICULARLY DRUGS**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR GESTEUERTEN TRANSDERMALEN ABGABE VON WIRKSTOFFEN, INSBESONDERE VON MEDIKAMENTEN**



(57) Abstract

In a process for the application, respectively the transdermal introduction of drugs, the output speed is influenced by acting on the skin temperature at the output location and by regulating said temperature to a predetermined value. A unit to implement such process provides a support having for example the shape of a casing (1) wherein a heating and/or cooling device (2) is inserted and wherein a drug may be arranged; such arrangement enables the temporary passage of a quantitative dose of a drug into the blood circulation system.

(57) Zusammenfassung

Beim Verfahren zur transdermalen Zuführung bzw. Applikation von Medikamenten wird die Abgabegeschwindigkeit dadurch beeinflusst, dass die Temperatur der Haut an der Abgabestelle beeinflusst und auf vorbestimmte Werte eingestellt wird. Bei einer Einrichtung zur Durchführung des Verfahrens ist ein Träger, z.B. in Form eines Gehäuses (1) vorgesehen, in welchem eine Heiz- und/oder Kühlvorrichtung (2) untergebracht ist, und das Medikament unterbringbar ist. Dank

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Verfahren und Einrichtung zur gesteuerten transdermalen
Abgabe von Wirkstoffen, insbesondere von Medikamenten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur gesteuerten transdermalen Abgabe bzw. Applikation von Wirkstoffen, insbesondere von Medikamenten sowie Einrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

5 Es ist bekannt, dass gewisse Medikamente (pharmazeutische Wirkstoffe) einem Patienten dadurch zugeführt werden können, dass sie in Kontakt mit einer Stelle der Oberfläche seiner Haut gebracht werden. Solche Medikamente vermögen durch die intakte Haut hindurch in die ku-
10 tanen und subkutanen Blutgefäße zu diffundieren und gelangen von dort in den Blutkreislauf. Eine Schwierigkeit bei dieser sogenannten transdermalen Zuführung von Medikamenten besteht darin, die Dosierung, d.h. die innerhalb einer bestimmten Zeit dem Blutkreislauf des Patienten zu-
15 geführten Menge des Medikamentes zu kontrollieren, d.h. auf einen bestimmten, vorgegebenen Wert einzustellen. Diese Schwierigkeit ist darauf zurückzuführen, dass die Geschwindigkeit des Eindringens derartiger Medikamente durch die Haut in die Blutgefäße von einer Vielzahl von
20 schwer kontrollierbaren Parametern abhängt, wie z.B. der physiologischen Beschaffenheit der Haut, dem Grad der Durchblutung des kutanen und subkutanen Gewebes, der Hauttemperatur und der Hydratation der Haut. Ebenfalls hängt

- 2 -

die Eindringgeschwindigkeit eines bestimmten Medikamentes von seiner jeweiligen Konzentration sowie von der Art und der Konzentration der dem Medikament beigegebenen wirkungsneutralen Stoffe, wie z.B. Lösungs- oder Dispersionsmittel ab, wobei der Grad dieser Abhängigkeit wiederum von den zuerst genannten, hautbedingten Parametern beeinflusst wird. Infolge dieser komplizierten Abhängigkeitsverhältnisse ist eine kontrollierbare Dosierung eines Medikamentes bei der transdermalen Zuführung nur mit Hilfe von besonderen Vorkehrungen möglich.

Eine zur Lösung dieses Problems vorgeschlagene Massnahme besteht darin, eine externe Diffusionsbarriere für das Medikament vorzusehen, welche die der Haut zugeführte Menge des Medikamentes vorgibt. Bei diesen als "Transdermale Therapeutische Systeme" bezeichneten Vorrichtungen befindet sich zwischen einem Medikamentenreservoir und der Haut eine semipermeable Membrane, die als Diffusionsbarriere dient. Die Diffusionsgeschwindigkeit des Medikamentes durch diese Membrane ist erheblich geringer als die Diffusionsgeschwindigkeit des Medikamentes durch die Haut. Somit wird die Dosierung des Medikamentes in erster Linie durch dessen Abgabe über die Membrane kontrolliert und ist nur noch in geringem Masse von den Eigenschaften der Haut abhängig. Mit Hilfe dieser Massnahme ist es zwar gelungen, Systeme für die transdermale Zuführung von einigen Medikamenten, wie z.B. Scopolamin und Glyceryltrinitrat bereitzustellen, jedoch sind derartige Systeme mit verschiedenen Nachteilen behaftet. Einer dieser Nachteile liegt darin, dass das Konzept der Verwendung einer Diffusionsbarriere zwangsläufig eine Beschränkung auf solche Medikamente bedeutet, die nur in geringen Mengen therapeutisch wirksam sind. Nach bisherigen Erfahrungen scheint die Grenze für die Anwendbarkeit der-

artiger Systeme bei solchen Medikamenten zu liegen, die bei einer täglichen Dosis von 10 mg noch ausreichende therapeutische Wirkungen zeigen. Ein weiterer Nachteil dieser Systeme besteht darin, dass die Dosierung des Medikamentes zeitlich nicht variiert werden kann. Eine solche Variabilität wäre wünschenswert, um die zugeführte Menge eines Medikamentes den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten anzupassen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Verfahren und eine Einrichtung für die transdermale Zuführung von Medikamenten vorzuschlagen, welche nicht die Nachteile der bekannten Methoden aufweisen und mit welchen insbesondere eine zeitlich variable Dosierung eines bestimmten Medikamentes möglich ist.

Die Lösung der gestellten Aufgabe durch die Erfindung besteht darin, dass die Wirkstoffabgabegeschwindigkeit dadurch gesteuert wird, dass die Temperatur der Haut an der Zuführstelle durch äussere Einwirkung auf vorbestimmte Werte eingestellt wird.

Durchgeführt wird das Verfahren erfindungsgemäss mit Hilfe eines Heiz- und/oder Kühlkörpers, der in wärmeleitendem Kontakt mit dem Medikament und der Hautoberfläche bringbar ist, um eine Veränderung der Temperaturänderung die Eindringgeschwindigkeit des Medikamentes in den Blutkreislauf auf einen den jeweiligen Erfordernissen entsprechenden Wert angepasst werden kann.

Die Erfindung beruht auf der an sich bekannten Tatsache, dass Diffusionsvorgänge, in dem vorliegenden Fall die Diffusion von Stoffen durch die Haut, bei erhöhten Temperaturen beschleunigt bzw. bei herabgesetzten Temperaturen verzögert ablaufen. So ist bekannt, dass bereits geringe Änderungen der Hauttemperatur die Diffusionsgeschwindigkeit einiger Stoffe durch die Haut sehr stark beeinflussen. Durch den erfindungsgemässen Einsatz von

Wärme oder gegebenenfalls Wärmeentzug bietet sich deshalb die Möglichkeit, die Eindringgeschwindigkeit eines Medikamentes durch die Haut in den Blutkreislauf und damit die Dosierung eines transdermal zugeführten Medikamentes zu beeinflussen und innerhalb gewisser Grenzen den jeweiligen Anforderungen anzupassen. Hierdurch werden eine Reihe von Verbesserungen und Erweiterungen des Anwendungsbereiches von Systemen für die transdermale Zuführung von Medikamenten möglich, wie im folgenden dargelegt wird.

Die Erfindung wird nachstehend teilweise anhand der Zeichnung noch näher erläutert. In der Zeichnung zeigt:

Fig. 1, rein schematisch, eine erfindungsgemässe Einrichtung, und

Fig. 2 und 3 den schematischen Aufbau einer Heiz- oder Kühlvorrichtung.

Zunächst bietet die Erfindung die Möglichkeit, die Anwendbarkeit der heute bekannten transdermalen therapeutischen Systeme auf solche Medikamente zu erweitern, die erst in höheren Dosierungen therapeutisch wirksam sind. Während die Grenze der Anwendbarkeit der heute bekannten Systeme, wie bereits erwähnt bei Medikamenten liegt, die bei einer täglichen Dosis von etwa 10 mg wirksam sind, lassen sich gemäss dem Konzept der Erfindung Systeme konstruieren, die die Zuführung von Medikamenten in weit höheren Dosierungen erlauben. Hierbei kann durch Wahl einer geeigneten Membrane als Diffusionsbarriere die Abgabegeschwindigkeit des Medikamentes in der gleichen Art wie bei den bisher bekannten Systemen kontrolliert werden. Als Beispiel sei angenommen, dass gemäss der Erfindung die Haut an der Zuführungsstelle des Medikamentes auf eine konstante Temperatur von 43°C erwärmt wird. Diese Temperatur kann bekanntlich von der Haut ohne Schädigungen über einen Zeitraum von mehreren Stunden bis zu eini-

- 5 -

gen Tagen toleriert werden. Im Vergleich zu einer normalen Hauttemperatur von 30°C ergibt sich eine Temperaturerhöhung um 13°C , die eine Vervielfachung der Diffusionsgeschwindigkeit eines durch das Hautgewebe diffundierenden Stoffes bewirkt. Zusätzlich wird als Folge der Erwärmung eine Erhöhung der Durchblutung der Haut sowie des darunterliegenden Gewebes herbeigeführt. Bei diesem als Hyperämisierung bekannten Effekt werden insbesondere die kapillären Blutgefäße in der Haut erweitert und der Blutfluss durch diese Gefäße beträchtlich gesteigert. Beide Effekte zusammen, d.h. die Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit des Medikamentes durch die Haut und die Steigerung der Hautdurchblutung bewirken ein schnelleres Eindringen des Medikamentes in den Blutkreislauf und ermöglichen somit die Zuführung von Medikamenten in höheren Dosierungen als es mit den heute bekannten Systemen möglich ist.

Weiterhin bietet die Erfindung die Möglichkeit, therapeutische Systeme zu konstruieren, die ohne die Verwendung einer Diffusionsbarriere die Zuführung einer definierten Menge eines Medikamentes erlauben. Dies lässt sich dadurch erreichen, dass eine vorgesehene Menge eines Medikamentes in Kontakt mit der erwärmten Hautoberfläche gebracht wird, und dass diese Menge innerhalb einer bestimmten Zeit vollständig von der Haut aufgenommen wird. Durch Wahl der geeigneten Temperatur des Heizkörpers kann die Aufnahmegeschwindigkeit des Medikamentes und somit die Zeit, innerhalb der das Medikament vollständig von der Haut aufgenommen wird, den jeweiligen Erfordernissen angepasst werden.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, dass die Geschwindigkeit der Zuführung eines Medikamentes in den Blutkreislauf auf relativ einfache Art verändert werden kann. So lässt sich beispielsweise



durch Ein- und Ausschalten der Heizung oder durch Wahl verschiedener Temperaturen erreichen, dass ein Medikament innerhalb eines bestimmten, erwünschten Zeitabschnittes mit höherer oder geringerer Geschwindigkeit von der Haut aufgenommen wird. Die Möglichkeit einer solchen Aenderung ist besonders dann vorteilhaft, wenn zu Beginn der Verabreichung eines Medikamentes eine höhere Zuführgeschwindigkeit erforderlich ist, um die benötigte Konzentration des Medikamentes im Körper schneller aufzubauen, während anschließend nur noch eine geringe Zuführgeschwindigkeit zur Aufrechterhaltung dieser Konzentration notwendig ist.

Ein weiteres Beispiel, das den Vorteil einer variierbaren Zuführgeschwindigkeit eines Medikamentes illustriert, ist die Anwendung der Erfindung zur Dosierung von Schmerzmitteln. Hier bietet sie dem Patienten die Möglichkeit, die Dosierung des Medikamentes seinen individuellen Bedürfnissen, die zeitlich stark schwanken können, auf einfache Art anzupassen.

Das in Fig. 1 der Zeichnung schematisch im Schnitt gezeigte Ausführungsbeispiel einer Einrichtung zur Durchführung des Verfahrens zeigt ein Gehäuse 1 aus elektrisch und thermisch isolierendem Kunststoff. Das Gehäuse ist z.B. rund bzw. zylindrisch ausgebildet und dessen unterer Teil 1' dient als Auflagefläche auf der Haut. Im Innern des Gehäuses ist ein Heizkörper 2, vorzugsweise aus Metall, untergebracht. Der Heizkörper 2 enthält die eigentliche Vorrichtung zur Heizung und gegebenenfalls eine Temperaturregelvorrichtung (s. Fig. 2). Das Kabel 3 enthält elektrische Anschlüsse für die Heizvorrichtung und für den Temperaturregler. Ein Hohlraum 4 dient der Aufnahme eines Wirkstoffes bzw. Medikamentes. Das Medikament kann z.B. in folgenden Formen in diesen Hohlraum eingegeben werden:

- 7 -

- Visköse Salbe oder Gel
- Polymere Diffusionsmatrix, z.B. entsprechend DE 3152182
- Kapsel, umgeben von diffusionslimitierender Membrane, z.B. wie in DE 3105258 und der europäischen Patentan-
- 5 meldung Nr. 0033615 beschrieben
- Tablette, die einen Schmelzpunkt bei ca. 30-40°C hat; d.h. die Tablette wird in fester Form in den Hohlraum eingelegt und schmilzt nach Einschalten der Heizung.

Schliesslich ist an den unteren Gehäuseteilen 1' eine
10 doppelseitig klebende Folie 5 zur Befestigung der Vorrichtung auf der Haut 6 vorgesehen.

Fig. 2 und 3 der Zeichnung zeigen eine mögliche Heizvorrichtung (oder Heiz- und/oder Kühlvorrichtung) für den Einsatz in einer Einrichtung nach Fig. 1. Diese
15 besteht z.B. aus einer Metallscheibe 21, z.B. aus Messing, einer elektrischen Isolationsschicht 22, z.B. Lack, einem eigentlichen Heizelement 23, z.B. ein Dickfilmwiderstand, einem Kabel 24 mit elektrischen Anschlüssen zum Heizelement 23, einer zylinderförmigen Ausbohrung 25 in der Me-
20 tallscheibe 21, einem darin untergebrachten Thermistor 26 zur Regulierung der Temperatur und schliesslich einem Kabel 27 mit den elektrischen Anschlüssen für den Thermistor 26.

Statt die Zuführstelle für das Medikament
25 zu erwärmen, kann diese selbstverständlich auch gekühlt werden, um damit die Wirkstoffabgabegeschwindigkeit zu verzögern oder gegebenenfalls die Abgabe zeitweise ganz zu unterbrechen, wie nachstehend noch kurz erläutert wird.

Zu diesem Zweck soll das thermische Bau-
30 element der Einrichtung sich nicht nur als Heiz-, sondern auch als Kühlelement einsetzen lassen. Am grundsätzlichen Aufbau der Einrichtung ändert sich dabei nichts.

Die Erfindung lässt sich wie nachfolgend beschrieben z.B. auch in Kombination mit der Iontophorese, Wärme-Kälte-Elementen und mit diagnostisch-therapeutischen "Closed-loop"-Verfahren zum Einsatz bringen:

5 Die Iontophorese, die zur Zeit für die transdermale Einschleusung von Medikamenten erprobt wird, lässt sich durch eine erfindungsgemäße Kombination mit thermischen Elementen ebenfalls verbessern.

Solche thermischen Bauelemente können z.B.
10 auch PELTIER-Elemente sein, bei welchen durch Umkehrung der Polarität des elektrischen Stromkreises sowohl Wärme wie auch Kälte an der Haut erzeugt werden können. Zu dem schon beschriebenen Wärmeeffekt liesse sich durch Abkühlung der Haut und durch damit verbundene Blutgefäß-
15 verengungen im Applikationsbereich der Haut die transdermale Aufnahme eines Medikamentes in den Blutkreislauf herabsetzen. Darüberhinaus kann ein derartiges Kälte-Wärme-Element auch zur Veränderung des Aggregatzustandes eines Medikamentes herangezogen werden. Hierbei würde
20 der kritische Schmelzpunkt eines Medikamentes beispielsweise in den Bereich der Hauttemperatur (z.B. 30-34°C) gelegt. Durch Anwendung der Wärme wird dann dieses Medikament aus dem kristallinen in den aktiven flüssigen Aggregatzustand übergeführt. Ist dann die notwendige therapeutische Wirkung eingetreten, z.B. eine koronare Durchblutungsstörung (Angina-Pectoris-Anfall) behoben, so
25 wird die Temperatur unter 30 Grad C geregelt, wodurch das Medikament in den festen kristallinen Zustand überführt wird, und eine weitere transdermale Resorption vermieden werden kann.
30

Es entspricht dem Stand der Technik, Temperaturregelungen durch redundante Kontrollelemente durchzuführen, wie sie im Rahmen der Erfindung notwendigerweise eingesetzt werden.

Der erfindungsgemäße Einsatz von thermischen Bauelementen mit der Steuerung über z.B. elektronische Regelschaltungen erlaubt die transdermale Zuführung eines Medikamentes dem Bedarf des Organismus zeitgerecht anzupassen. Hierzu bietet sich auch der Einsatz von Mikroprozessoren an.

Wenn es gelingen sollte, ebenfalls durch nichtinvasive Techniken biochemische Substanzen des menschlichen Körpers zu messen, so kann ein Medikament in Kombination hierzu durch den erfindungsgemäßen Einsatz von thermischen Bauelementen in einem "Closed-loop"-Verfahren dem jeweiligen Bedarf angemessen transdermal zugeführt werden.

BUREAU
CHIFFRE
10000

P a t e n t a n s p r ü c h e

-
1. Verfahren zur kontrollierten transdermalen Zuführung von Wirkstoffen, insbesondere von Medikamenten, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffabgabegeschwindigkeit dadurch gesteuert wird, dass die Temperatur der Haut an der Zuführstelle durch äussere Einwirkung auf vorbestimmte Werte eingestellt wird.
 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Haut erwärmt wird.
 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Haut abgekühlt wird.
 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Haut wahlweise erwärmt oder gekühlt wird.
 5. Einrichtung zur kontrollierten transdermalen Zuführung von Wirkstoffen, insbesondere von Medikamenten, gekennzeichnet durch einen Träger, in welchem eine Heiz- und/oder Kühlvorrichtung angeordnet und ein Raum für die Unterbringung des Wirkstoffes vorgesehen ist und gegebenenfalls durch Mittel zur vorübergehenden Befestigung der Einrichtung auf der Haut.
 6. Einrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Temperaturregelvorrichtung vorgesehen ist.
 7. Einrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperaturregelvorrichtung ebenfalls im Träger untergebracht ist.
 8. Einrichtung nach einem der Ansprüche 5-7, dadurch gekennzeichnet, dass die Befestigungsmittel aus einer Klebefolie, insbesondere einer doppelseitig klebenden Folie bestehen.



- 11 -

9. Einrichtung nach einem der Ansprüche 5-8, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein Gehäuse ist.

10. Einrichtung nach einem der Ansprüche 5-8, gekennzeichnet durch ein Gehäuse, beispielsweise aus Kunststoff, einen in einer Ausnehmung des Gehäuses angeordneten Heiz- und/oder Kühlkörper mit zugehöriger Temperaturregelvorrichtung und den erforderlichen elektrischen Anschlüssen, einen Hohlraum zur Aufnahme des Wirkstoffes 10 bzw. des Medikamentes und durch eine Klebefolie, welche zur Befestigung der Einrichtung auf der Haut dient.

11. Einrichtung zur Durchführung der Iontophorese, nach einem der Ansprüche 5-10, dadurch gekennzeichnet, dass ein elektrisch leitender Teil des Heiz- 15 und/oder Kühlkörpers an eine Spannungsquelle anschliessbar ist.

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 24. Mai 1985 (24.05.85) eingegangen];
ursprüngliche Ansprüche 1-11 durch neue Ansprüche 1-7 ersetzt (2 Seiten)]

1. Einrichtung zur gesteuerten transdermalen Zuführung von Wirkstoffen, insbesondere von Medikamenten, gekennzeichnet durch einen Träger (1), in welchem eine elektrische Heiz- und/oder Kühlvorrichtung (2,3) angeordnet und ein Raum (4) für die Unterbringung des Wirkstoffes vorhanden ist und durch Mittel (5) zur vorübergehenden Befestigung der Einrichtung auf der Haut, wobei die Temperatur der Heiz- und/oder Kühlvorrichtung (2,3) veränderlich einstellbar ist.

2. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Temperaturregler (26) für die Heiz- und/oder Kühlvorrichtung (2,3) vorhanden ist.

3. Einrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Temperaturregler (26) im Träger (1) untergebracht ist.

4. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Befestigungsmittel (5) aus einer Klebefolie, insbesondere einer doppelseitig klebenden Folie, bestehen.

5. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger (1) das Einrichtungsgehäuse ist.

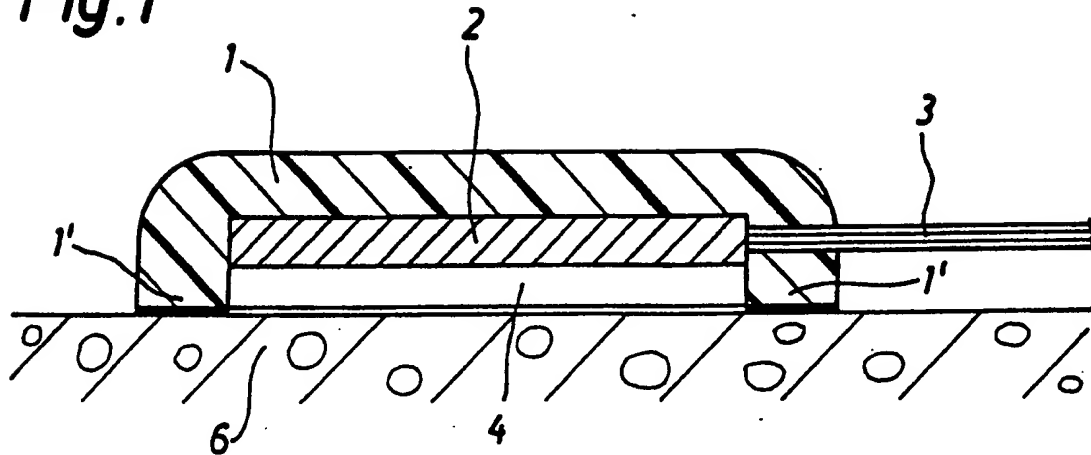
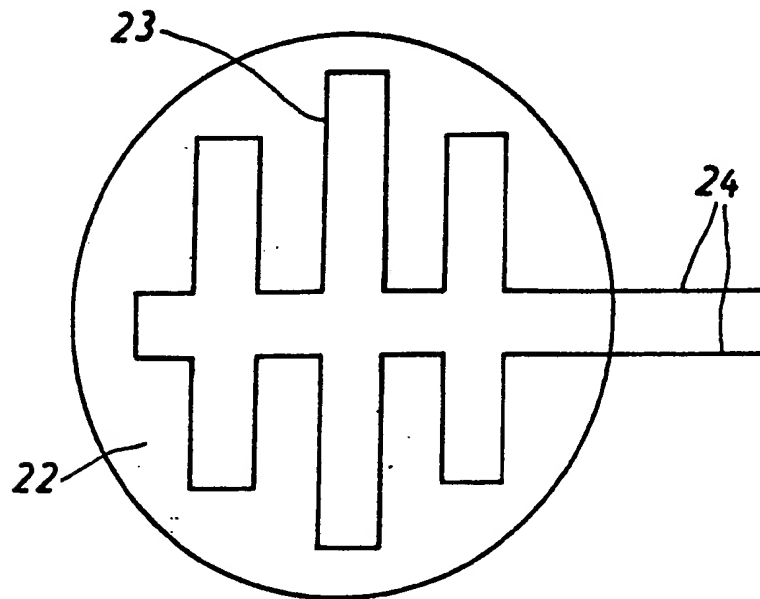
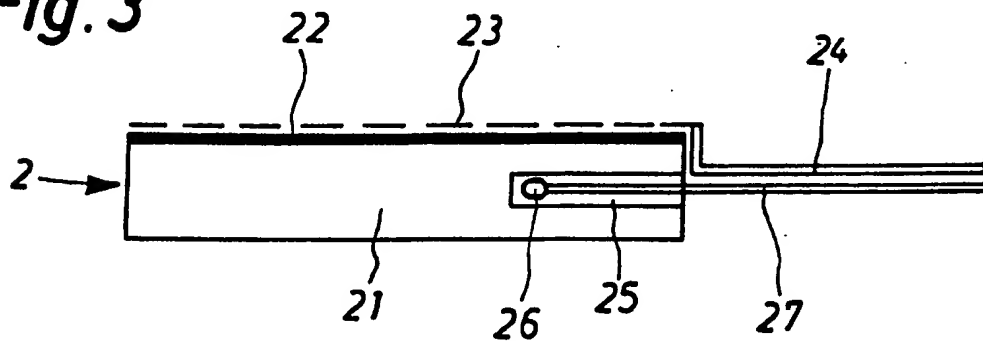
6. Einrichtung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch ein Gehäuse (1), bevorzugterweise aus einem Kunststoff, einen in einer Ausnehmung des Gehäuses (1) angeordneten Heiz- und/oder Kühlkörper (2), mit zugehörigem Temperaturregler (26) und seinen elektrischen Anschlüssen.

sen (27), einen Hohlraum (4) zur Aufnahme des Wirkstoffes, z.B. des Medikamentes und durch eine Klebefolie (5), welche zur Befestigung der Einrichtung auf der Haut dient.

7. Verwendung der Einrichtung nach Anspruch 1 für ein diagnostisch-therapeutisches "closed-loop"-Verfahren, vom Messen von biochemischen Substanzen des menschlichen Körpers zur entsprechenden transdermalen Abgabe des Wirkstoffes.



1/1

Fig. 1**Fig. 2****Fig. 3**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 84/00178

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC. ⁴ : A 61 M 37/00; A 61 N 1/30																										
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IPC.⁴:</td> <td style="padding: 5px;">A 61 M; A 61 F; A 61 N</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵</div>			Classification System	Classification Symbols	IPC. ⁴ :	A 61 M; A 61 F; A 61 N																				
Classification System	Classification Symbols																									
IPC. ⁴ :	A 61 M; A 61 F; A 61 N																									
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category *</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹⁶ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">CH, A, 536637 (SCHOFIELD et al.) 29 June 1973, see column 1, lines 28-37; figure</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5, 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">GB, A, 336741 (YOSHI KONO) 23 October 1960, see page 2, lines 85-110; figures</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5-7, 9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">DE, C, 141142 (LUTJE) 06 April 1902, see page 1, lines 38-54; figure 1</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5, 9</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO, A, 80/01139 (SVEDMAN) 12 June 1980, see page 3, line 21 - page 4, line 4; page 6, lines 11-14; figures</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 1573116 (TSURUKICHI KOBAYASHI) 02 September 1924, see page 1, line 102 - page 2, line 3; figures</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5, 11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 2931610 (LANDSRATH) 05 February 1981, see page 3, line 20 - page 4, line 3</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5, 8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2285902 (LECLERC et al.) 23 April 1976, see page 1, lines 6-9; 31, 32</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of Document, ¹⁶ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	X	CH, A, 536637 (SCHOFIELD et al.) 29 June 1973, see column 1, lines 28-37; figure	5, 6	X	GB, A, 336741 (YOSHI KONO) 23 October 1960, see page 2, lines 85-110; figures	5-7, 9	A	DE, C, 141142 (LUTJE) 06 April 1902, see page 1, lines 38-54; figure 1	5, 9	A	WO, A, 80/01139 (SVEDMAN) 12 June 1980, see page 3, line 21 - page 4, line 4; page 6, lines 11-14; figures	5-10	A	US, A, 1573116 (TSURUKICHI KOBAYASHI) 02 September 1924, see page 1, line 102 - page 2, line 3; figures	5, 11	A	DE, A, 2931610 (LANDSRATH) 05 February 1981, see page 3, line 20 - page 4, line 3	5, 8	A	FR, A, 2285902 (LECLERC et al.) 23 April 1976, see page 1, lines 6-9; 31, 32	5
Category *	Citation of Document, ¹⁶ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸																								
X	CH, A, 536637 (SCHOFIELD et al.) 29 June 1973, see column 1, lines 28-37; figure	5, 6																								
X	GB, A, 336741 (YOSHI KONO) 23 October 1960, see page 2, lines 85-110; figures	5-7, 9																								
A	DE, C, 141142 (LUTJE) 06 April 1902, see page 1, lines 38-54; figure 1	5, 9																								
A	WO, A, 80/01139 (SVEDMAN) 12 June 1980, see page 3, line 21 - page 4, line 4; page 6, lines 11-14; figures	5-10																								
A	US, A, 1573116 (TSURUKICHI KOBAYASHI) 02 September 1924, see page 1, line 102 - page 2, line 3; figures	5, 11																								
A	DE, A, 2931610 (LANDSRATH) 05 February 1981, see page 3, line 20 - page 4, line 3	5, 8																								
A	FR, A, 2285902 (LECLERC et al.) 23 April 1976, see page 1, lines 6-9; 31, 32	5																								
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																										
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search ²</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report ³</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">13 February 1985 (13.02.85)</td> <td style="padding: 5px;">25 March 1985 (25.03.85)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority ¹</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer ¹⁰</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">European Patent Office</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ³	13 February 1985 (13.02.85)	25 March 1985 (25.03.85)	International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ¹⁰	European Patent Office																	
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ³																									
13 February 1985 (13.02.85)	25 March 1985 (25.03.85)																									
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ¹⁰																									
European Patent Office																										

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹⁰

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 1-4, because they relate to subject matter ¹² not required to be searched by this Authority, namely:

see PCT, Rule 39.1 (iv) : methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy,
as well as diagnostic methods

2. ☐ Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out ¹³, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ¹¹

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/CH 84/00178 (SA 8185)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/03/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH-A- 536637	29/06/73	None	
GB-A- 336741		None	
DE-C- 141142		None	
WO-A- 8001139	12/06/80	GB-A, B 2047543 EP-A, B 0020662 US-A- 4382441	03/12/80 07/01/81 10/05/83
US-A- 1573116		None	
DE-A- 2931610	05/02/81	None	
FR-A- 2285902	23/04/76	None	

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)*		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. ⁴ A 61 M 37/00; A 61 N 1/30		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. ⁴	A 61 M; A 61 F; A 61 N	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁴		
Art ⁶	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ⁷	Betr. Anspruch Nr. ⁶
X	CH, A, 536637 (SCHOFIELD et al.) 29. Juni 1973, siehe Spalte 1, Zeilen 28-37; Figur	5,6
X	GB, A, 336741 (YOSHI KONO) 23. Oktober 1960, siehe Seite 2, Zeilen 85-110; Figuren	5-7,9
A	DE, C, 141142 (LÜTJE) 6. April 1902, siehe Seite 1, Zeilen 38-54; Figur 1	5,9
A	WO, A, 80/01139 (SVEDMAN) 12. Juni 1980, siehe Seite 3, Zeile 21 - Seite 4, Zeile 4; Seite 6, Zeilen 11-14; Figuren	5-10
A	US, A, 1573116 (TSURUKICHI KOBAYASHI) 2. September 1924, siehe Seite 1, Zeile 102 - Seite 2, Zeile 3; Figuren	5,11
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹³:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche ⁴		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ⁴
13. Februar 1985		25 MARS 1985
Internationale Recherchenbehörde ⁴		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ⁴
EUROPÄISCHES PATENTAMT		G.L.M. Groydenberg

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2		
A	DE, A, 2931610 (LANDSRATH) 5. Februar 1981, siehe Seite 3, Zeile 20 - Seite 4, Zeile 3	5,8
A	FR, A, 2285902 (LECLERC et al.) 23. April 1976, siehe Seite 1, Zeilen 6-9; 31,32	5

V. <input checked="" type="checkbox"/> BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN ¹⁰		
<p>Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Ansprüche Nr. 1-4, weil sie sich auf Gegenstände ¹² beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich</p> <p style="padding-left: 40px;">Siehe PCT, Regel 39.1 (iv): Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostizierverfahren.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Ansprüche Nr., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann ¹³, nämlich</p>		
VI. <input type="checkbox"/> BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG ¹¹		
<p>Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.</p> <p>Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs</p> <p><input type="checkbox"/> Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.</p> <p><input type="checkbox"/> Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.</p>		

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/CH 84/00178 (SA 8185)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/03/85

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CH-A- 536637	29/06/73	Keine	
GB-A- 336741		Keine	
DE-C- 141142		Keine	
WO-A- 8001139	12/06/80	GB-A, B 2047543 EP-A, B 0020662 US-A- 4382441	03/12/80 07/01/81 10/05/83
US-A- 1573116		Keine	
DE-A- 2931610	05/02/81	Keine	
FR-A- 2285902	23/04/76	Keine	

PROCESS AND UNIT FOR THE CONTROLLED TRANSDERMAL OUTPUT OF ACTIVE
ELEMENTS, PARTICULARLY DRUGS

[VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR GESTEURTEN TRANSDERMALEN ABGABE
VON WIRKSTOFFEN, INSBESONDERE VON MEDIKAMENTEN]

AUTHOR

Hammacher, Konrad

NOTICE: COPYRIGHT RESTRICTIONS MAY APPLY

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Washington, DC

[June 2006]

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

BEST AVAILABLE COPY

Translated Title : PROCESS AND UNIT FOR THE
CONTROLLED TRANSDERMAL OUTPUT OF
ACTIVE ELEMENTS, PARTICULARLY
DRUGS

Foreign Language Title : VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR
GESTEURTEN TRANSDERMALEN ABGABE
VON WIRKSTOFFEN, INSBESONDERE VON
MEDIKAMENTEN

Authors : Hammacher, Konrad

Author Affiliation : HAMMACHER, Konrad{ [DE/DE]; Bruns
Street 31, D-7400 Tübingen
(Germany) .

Source : German

[Text is in English]

ONLY FOR INFORMATION

Codes for identification of PCT-countries on the covering sheet, which publis

Austria	FR	France
Australia	GA	Gabon
Barbados	GB	Great Britain
Belgium	HU	Hungary
Bulgaria	IT	Italy
Brazil	JP	Japan
Central African Republic	KP	North Korea
Congo	KR	South Korea
Switzerland	LI	Liechtenstein
Cameroon	LK	Sri Lanka
Germany	LU	Luxembourg
Denmark	MC	Monaco
Finland	MG	Madagascar

PROCESS AND DEVICE FOR CONTROLLED TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF
ACTIVE AGENTS, ESPECIALLY MEDICATION

The invention refers to a procedure for controlled transdermal administration or application of active agents, especially medicine and also the device and steps for the process.

It is known that certain medicines (pharmaceutical active agents) could be dispensed to a patient when they are brought in contact with a point on the outer surface of the skin. Such medicines have the capability to diffuse through the skin into the cutaneous and subcutaneous blood vessels and then reach the blood circular system from there on. A problem of this so-called transdermal administration of medicines is the control or setting of the dosage, i.e. the controlling of the amount of medicine reaching the blood stream of the patient within a particular amount of time. This problem is because of the fact that rate of dispensing of such types of medicine through the skin into the blood stream is dependent on several parameters which are difficult to control such as for e.g. the physiological consistency of the skin, the degree of blood supply of the cutaneous and subcutaneous tissues, the skin temperature and the hydration of the skin.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

Similarly the rate of dispensing of a particular medicine depends on the respective concentration as also the type and concentration of the additional active ingredients which are given along with the medicine, such as for e.g. solution or dispersion medium, whereby the degree of dependency is again decided by the skin related parameters mentioned earlier. As a result of these complicated dependencies, a controllable dosage of a medicine is possible during transdermal administration only with the help of special precautions.

One of the solutions suggested for this problem is to have an external diffusion barrier for the medicine which forces the amount of medicine administered to the skin. In these devices which are called "transdermal therapeutic systems", there is a semi permeable membrane between the medicine reservoir and the skin which serves as the diffusion barrier. The rate of diffusion of the medicine through this membrane is significantly lower than the rate of diffusion of the medicine through the skin. Thus the dosage of the medicine is firstly controlled during its administration through the membrane and is dependent to a lower extent on the characteristics of the skin. With the help of this application, it is possible to develop systems for

the transdermal dispensing of some medicines such as for e.g. Scopolamine and Glyceryl trinitrate, although such systems possess several disadvantages. One of the disadvantages is that the concept of usage of a diffusion barrier inevitably results in a limitation on the type of medicines such as only those which are therapeutically effective only in small quantities.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

Based on the experience so far, the limit for the application of this type of systems is up to those medicines which show a satisfactory therapeutic effect even for a dosage of about 10 mg per day. Another disadvantage of these systems is that the dosage of these medicines cannot be varied in time. Such variability would be desirable to match the administered dosage of a medicine to the respective requirements of the patient.

The objective of the invention is to suggest an improved process and device for transdermal administration of medicines which does not have the disadvantages of the currently known methods. It should also be possible to have a time based variable dosage.

The solution for this problem through the current invention lies in the fact that the active agent dispensing rate is controlled by having the temperature of the skin at the point of administration at a predetermined value through an external device.

The procedure is carried out with the help of the invention through a heat and/or cold body which can be brought in contact with the medicine and the outer surface of the skin to enable heat transfer. This is in order to control the change in the

temperature related variation of the diffusion rate of the medicine in the blood stream to a desired value.

The invention is based on the known principle that diffusion processes, such as in the current case - the diffusion of substances through the skin, are accelerated at higher temperatures and are slowed down in the case of reduced temperatures. So it is known that just small changes in the skin temperature very strongly influence the rate of diffusion of certain substances through the skin.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

Through the innovative application of heat or removal of heat, there is a possibility to influence the rate of dispensing of a medicine through the skin into the blood stream and thereby vary the dosage of a transdermal administered medicine and control the same within known limits as required. A set of improvements and extensions of the area of application of systems for the transdermal administration of medicines is possible as explained in the following.

The invention is explained in detail with the help of the some figures. The figures show:

Fig.1 Purely schematic, an innovative device and

Fig.2 and 3 Schematic design of a heating / cooling device

The invention firstly offers the possibility to increase the applicability of currently known transdermal therapeutic systems to such medicines which are therapeutically effective only in higher dosages. While the limits of application of currently known systems is decided by medicines, as mentioned earlier which are effective in dosages of about 10 mg per day, it is possible to construct systems which allow dispensing of medicines in much higher dosages. In this method the rate of administration of medicine can be controlled through a suitable

choice of membrane as a diffusion barrier in the same way as in the currently known systems. For the example it is assumed that as per the invention, the skin at the place of administration of the medicine is maintained at a constant temperature 43°C. It is known that temperature can be tolerated by the skin without any damage over for duration from several hours to a few days.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

In comparison to the normal skin temperature of 30°C this is an increase in temperature by 13°C which produces a multi fold increase in the rate of diffusion of the substance which is being absorbed through the skin tissue. Additionally, there is an increase in blood supply to the skin as well as the tissues underneath as a result of the increase in temperature. As a result of this effect known as hyperemia, the capillary blood vessels in the skin are broadened and the blood flow through these vessels is significantly increased. Both these effects together, i.e. the increase in the rate of diffusion of the medicine through the skin and the increase in blood circulation in the skin, produce a faster absorption of the medicine into the blood stream and thereby enable dispensing of medicines in higher dosages than what is possible with the currently known systems.

Further, the invention enables the construction of therapeutic systems which allow the diffusion of a definite amount of medicine without the use of a diffusion barrier. This is enabled due to the fact that a known amount of medicine is brought in contact with the warmed skin surface and the amount is completely absorbed by the skin within a definite amount of

time. Through the selection of appropriate temperature of the heating body, the absorption rate of the medicine and the time, within which the medicine is completely absorbed by the skin, can be matched with the respective requirements.

An additional advantage of the invention lies in the fact that the rate of administration of a medicine into the blood stream can be changed in a simple manner.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

Thus it is possible to ensure that a medicine is absorbed by the skin within a specific time period with a higher or lower rate through, for example, switching off the heating arrangement or by selecting different temperatures. The feasibility of such a change is advantageous especially when a higher absorption rate is desired at the start of administering a medicine and in order to build up necessary concentration of the medicine in the body quickly, while a lower dispensing rate is required subsequently to maintain this concentration level.

Another example which illustrates the advantage of variable dispensing rate of a medicine is the application of the invention for administering dosages of pain relievers. In this case the patient has the opportunity to change the dosage of the medicine in a simple manner as per his individual needs since the requirement could vary strongly.

The design example shown in fig. 1 with the help of a schematic section is a device for carrying out the procedure. The device has housing 1 made of electrically and thermally isolating plastic. The housing is, for example, round or cylindrical and its lower portion 1' serves as a resting place on the skin. There is a heating element 2 within the housing

which preferably made of metal. The heating element 2 contains the actual device for heating and if required for temperature control device (refer fig. 2). The cable 3 contains electrical connections for the heating device and for the temperature controller. A hollow space 4 serves to store the active agent or medicine. The medicine could be kept in this hollow space in the following forms:

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

- Viscous solution or gel
- Polymer diffusion matrix, for e.g. corresponding to DE 3152182
- Capsule with diffusion limiting membrane, such as for example described in DE 3105258 and the European Patent application number 0033615
- Tablets which have a melting point of about 30-40°C; i.e. the tablets would be kept in solid form within the hollow space and they melt after switching on the heating unit

Finally, there is a double sided adhesive tape 5 on the bottom side of the housing 1' for attaching the device on to the skin 6.

Fig. 2 and 3 of the drawing show a possible heating unit (or heating and/or cooling unit) for the use in a device as per fig. 1. This consists of for e.g. metal disc 21, say made of brass, an electric isolation layer 22, for e.g. lacquer, an actual heating element 23, for e.g. thick film resistance, a cable 24 with electrical connections to the heating element 23, a cylinder shaped hole 25 in the metal disc 21, a thermistor 26 which is placed inside it for regulating the temperature and

finally a cable 27 with the electrical connections for the thermistor 26.

Apart from heating the point of administration of the medicine, this device can also cool it in order to reduce the diffusion rate or to stop the diffusion temporarily if required. This is explained in detail in the following.

The thermal element of the device should be not only a heating element but also a cooling element for this purpose. The fundamental design of the device does not change as a result of this.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

The device can be used as explained in the following for e.g. even in combination with the iontophoresis, heating-cooling elements and with diagnostic therapeutic "Closed-loop" procedures:

The iontophoresis which is currently being tested for the transdermal diffusion of medicines can be improved with the help of this innovative combination with thermal elements.

Such thermal components could also be for e.g. PELTIER elements where cooling and heating of skin could be produced by reversing the polarity of the electrical circuit. In addition to the already described effect of heating, through cooling the skin and thereby reducing the width of the blood vessels in the area of application of the skin, the transdermal administration of a medicine into the blood stream can be reduced. In addition, a similar cooling - heating element can be used for changing the aggregate status of a medicine. Here the critical melting point of a medicine would be for example in the region of the skin temperature (for e.g. 30-34°C). Through the application of heat the medicine is transformed from the crystalline state to active fluid aggregate state. If a necessary therapeutic effect occurs, for e.g. a coronary blood circulation disorder (angina-pectoris-

disorder), the temperature is controlled to be below 30°C as a result of which the medicine is transformed in the solid crystalline state and a further transdermal re absorption can be avoided.

It is as per the current state of technology to carry out temperature control through redundant control elements as they are used in this innovation as required.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

The innovative use of thermal components with control over, for e.g., electronic switching controls enables the transdermal administration of medicine as per the need of the organism over time. Even the use of microprocessors for this purpose is suitable.

When it would be possible to determine the biochemical substances in the human body through non-invasive techniques, a medicine in this combination can be administered transdermal through the innovative use of thermal components in a "closed loop" procedure as per the requirement.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

Patent claims

1. Procedure for controlled transdermal administration of active agents, especially medicines, means that the rate of diffusion of active agents would be controlled by maintaining the temperature of skin at the place of administration through an external influence at a specific predetermined value.

2. Procedure as per claim 1 means that the skin is heated

3. Procedure as per claim 1 means that the skin is cooled

4. Procedure as per claim 1 means that the skin is either heated or cooled as desired

5. Device for controlling the transdermal dispensing of active agents, especially medicines, is characterized by a holder in which a heating/cooling unit is arranged and there is space for storing the active agent and if required in a medium for transfer

6. Device as per claim 5 means that a temperature regulating device is also present

7. Device as per claim 6 means that the temperature regulation device is also arranged within this device

8. Device as per one of the claims 5-7 means that there is an adhesive material in the form of a double sided adhesive tape

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

9. Device as per one of the claims 5-8 means that the holder has a housing

10. Device as per one of the claims 5-8 is characterized by a housing, which is made of say plastic, a heating and/or cooling unit arranged in the housing with associated temperature controlling device and the necessary electrical connections, a space for storing the active agent or medicine and an adhesive tape which serves to hold the device on the skin

11. Device for carrying out iontophoresis as per one of the claims 5-10 is characterized by an electric part of the heating and/or cooling unit which can be connected to the voltage source.

BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

MODIFIED CLAIMS

(Provided to the International Bureau on 24th May 1985

(05.24.85));

Original claims 1-11 replaced by new claims 1-7 (2 pages)

1. Device for controlled transdermal administration of active agents, especially medicines, is characterized by a holder (1) in which a heating and/or cooling unit (2, 3) is arranged and a space (4) for storing active agents and the medium (5) through which the device is temporarily attached to the skin. The temperature of the heating and/or cooling device (2, 3) can be adjusted.

2. Device as per claim 1 means that a temperature controller (26) is present for the heating and/or cooling device (2, 3)

3. Device as per claim 2, means that the temperature controller (26) is housed in the holder (1)

4. Device as per claim 1, means that the adhesive material (5) is made of an adhesive tape, especially a double sided adhesive tape

5. Device as per claim 1 means that the holder (1) is the device housing (1)

6. Device as per claim 5 is characterized by a housing (1), preferably made from plastic, a heating and/or cooling device (2) arranged in the housing (1), with corresponding temperature controlling device (26) and its electrical connections

(27), space (4) for storing the active agent or for e.g. medicine and an adhesive tape (5) which serves to stick the device on to the skin

7. Use of the device as per claim 1 for a diagnostic therapeutic "closed loop procedure" -from measurement of biochemical substances in the human body to corresponding transdermal dispensing of active agents.

Figure 1

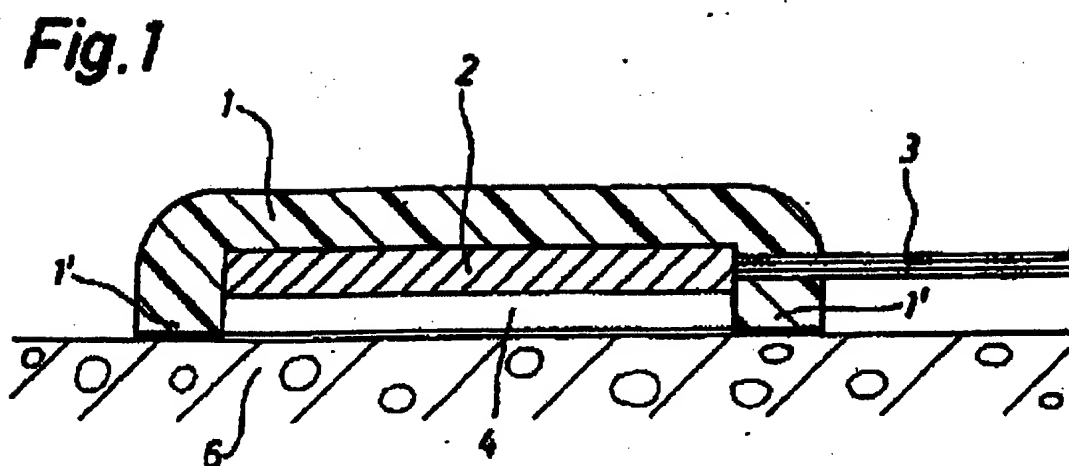


Figure 2

Fig. 2

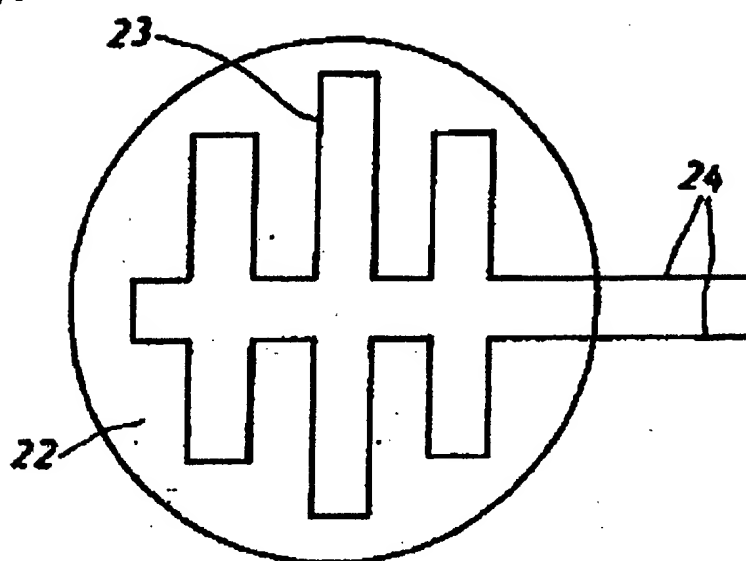
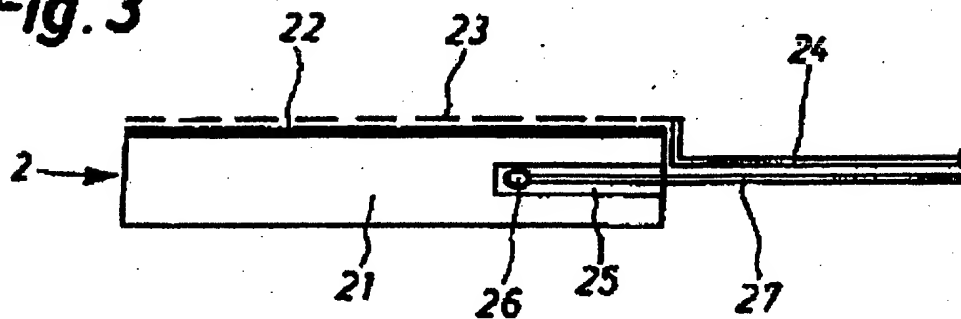


Figure 3

Fig. 3



BUREAU

OMPI

WIPO

INTERNATIONAL

(Pages 17, 18 & 19 is the English version of pages 20, 21 & 22)